

ANEMIA FERROPÉNICA DE ETIOLOGÍA INFRECUENTE.



Realizado por: Eduardo Ruiz Vañó.

Dirigido por: Doctora Pilar Parra.

Agradecimientos al Servicio de Medicina Interna de el Hospital Clínico Lozano Blesa, en especial a la Doctora Begoña De Escalante Yangüela y al Residente Borja Del Carmelo Gracia. También al servicio de Anatomía Patológica y al Doctor Joaquín Soria.

Índice.

Página 4 Resumen en inglés.

Página 5 Resumen en español.

Página 6 Palabras Clave.

Página 7 Presentación del caso clínico.

Páginas 7-8-9 desarrollo del caso.

Páginas 10-11 Imágenes gastroscopia.

Páginas 11-12 Imágenes TC del paciente.

Página 13-14 Pruebas complementarias y biopsias.

Página 15 Evolución y tratamiento del paciente.

Páginas 16-17 Imágenes PET-TAC post-tratamiento.

Páginas 17-18 Imágenes gastroscopia post-tratamiento.

Página 19 Biopsia post-tratamiento.

Página 20 ¿Qué es el linfoma B difuso de células grandes?

Página 21 Manifestaciones y anatomía patológica.

Página 22 Diseminación y diagnóstico.

Página 22 Evaluación del paciente con LBDCG.

Páginas 23-24-25-26 Estudio de extensión.

Páginas 26-27 Estadiaje LBDCG.

Páginas 27-28-29-30-31 Tratamiento LBDCG.

Páginas 32-33 Seguimiento de los pacientes.

Páginas 34-35 Bibliografía.

Case presentation:

A seventy years old man from Cabo Verde with upper gastrointestinal bleeding was admitted to study because of weakness, dyspepsia, dull abdominal pain, constipation and 10 kilograms weight loss within 3 months. He does not speak Spanish, so we had to communicate with his son. He has not any medical history neither known medical allergies. He has not been operated.

Due to upper gastrointestinal bleeding complication he required blood transfusion and intravenous iron therapy. Due to constipation it was necessary to use an enema. The intravenous iron therapy caused phlebitis.

Physical exploration:

The patient was conscious, oriented and hydrated and he has the following vital signs: no fever, heart rate 60 beats per minute, respiratory rate 16/min, blood pressure 142/86 mm Hg. Epigastric tenderness was noted without rebound, dull pain on left upper quadrant. No organomegaly or palpable masses.

Laboratory tests:

Laboratory evaluation showed white blood cells 4.800 with 64,9% neutrophils, hemoglobin 7,3 g/d, serum lactate dehydrogenase 412 IU/l. Glucose, sodium, potassium, bicarbonate, and calcium were normal. The rest of his laboratory workup was unremarkable.

Complementary tests:

The patient had an abdominal computed tomography (CT) scan showing diffuse asymmetric wall thickening of the stomach. He subsequently underwent esophagogastroscope revealing a large deep friable gastric ulcer. Multiple tissue biopsies were obtained and histopathology testing, with immunohistochemistry, confirmed the diagnosis of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL).

The patient had a bone marrow aspiration with flow cytometry reported to be normal. CT scan of the chest and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were negative. Serology tests were negative.

Treatment:

His disease was staged as IV-B high-grade primary gastric DLBCL (PG-DLBCL) with an International Prognostic Index score of 2/5. The patient received a total of six cycles of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone (R-CHOP).

Follow up:

One month post treatment, CT scan of the abdomen revealed resolution of the previous gastric thickening. Follow-up with esophagogastroscope showed complete healing of the ulcer.

Multiple tissue biopsies were obtained and the anatomopathologist confirmed the patient's total remission of his gastric lymphoma. PET-TAC showed no abnormal metabolic activity too.

Presentación del caso:

Varón de setenta años de Cabo Verde con hemorragia digestiva alta admitido para estudio debido a debilidad, dispepsia, dolor abdominal sordo, estreñimiento y pérdida de peso de 10 kilos en 3 meses. No habla español, por lo que nos comunicarnos con su hijo. No tiene historia médica ni alergias médicas conocidas. No ha sido operado.

Debido a la hemorragia digestiva alta requirió una transfusión de sangre (3 unidades) y tratamiento con hierro intravenoso. Debido al estreñimiento fue necesario utilizar un enema. El tratamiento con hierro intravenoso causó flebitis.

Exploración física:

Paciente consciente, orientado e hidratado y con las siguientes constantes vitales: no fiebre, frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 / min, presión arterial 142/86 mm Hg. Abdomen blando, depresible, doloroso en hipocondrio izquierdo. Sin organomegalias o masas palpables.

Pruebas de laboratorio:

Leucocitos 4.800/mm³ con 64,9% de neutrófilos, hemoglobina 7,3 g/dl, lactato deshidrogenasa 412 UI / l. Glucosa, sodio, potasio, bicarbonato y calcio eran normales. El resto de resultados era anodino.

Pruebas complementarias:

Se le realizó una tomografía computarizada abdominal (TC) que mostró un engrosamiento difuso de la pared del estómago. Posteriormente se sometió a esofagogastroscoopia que reveló una úlcera gástrica friable y grande.

Se obtuvieron múltiples biopsias de tejido que fueron analizadas por un anatomopatólogo, quién lo diagnóstico de Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG).

Se le realizó una aspiración de médula ósea con citometría de flujo que resultó ser normal. Una tomografía computarizada de la zona del pecho y una resonancia magnética (RM) del cerebro, que mostraron ausencia de infiltración por el linfoma. Las serologías para VHB, VHC, VIH, CMV, VEB, VHS fueron negativas.

Tratamiento:

Su enfermedad fue estadificada como Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) IV-B. El paciente recibió un total de seis ciclos de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisolona (R-CHOP).

Seguimiento:

Un mes después del fin de la quimioterapia, una tomografía computarizada del abdomen reveló la resolución del engrosamiento gástrico anterior. Se le realizó una nueva esofagogastroscoopia que mostró una curación completa de la úlcera a simple vista, y que se confirmó con el estudio anatomopatológico de las biopsias que se tomaron. El PET-TAC no mostró ninguna zona del cuerpo con un metabolismo alterado y las analíticas se normalizaron.

Palabras clave:

Primary gastric diffuse large B cell lymphoma, Computed tomography, Gastroscopy, Chemotherapy.

Caso Clínico:

Durante el período de prácticas de medicina de quinto curso, roté por el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Lozano Blesa, con la Doctora Begoña De Escalante, e ingresó este paciente para estudio.

Presentación del caso:

El paciente es un varón de 70 años de edad, natural de Cabo verde, sin alergias medicamentosas conocidas, bebedor moderado de vino y cerveza hasta hace 10 años, agricultor de profesión, sin vacunas, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos previos. No toma medicación de forma habitual.

Fue remitido desde urgencias por presentar dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento y tener un vómito de sangre. No habla español y es su hijo quien nos cuenta que ha experimentado una pérdida de peso de 10 Kg. en los últimos meses.

Exploración física:

- Paciente consciente y orientado, normohidratado y normocoloreado.
- Afebril, hábito delgado.
- No presentaba adenopatías laterocervicales ni supraclaviculares.
- Eupneico en reposo.
- Auscultación cardíaca: Rítmica con una frecuencia de 60 latidos por minuto
- Auscultación pulmonar frecuencia respiratoria 16 / min
- Tensión arterial 142/86 mm Hg .
- Abdomen: Blando y depresible, doloroso en hipocondrio izquierdo.
- Peristaltismo presente y sin signos de irritación peritoneal.
- Extremidades inferiores: No presentaba edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Pruebas complementarias:

Se le realizó una analítica en urgencias, esto es un resumen de los resultados:

- Iones, glucosa, urea y creatinina normales.
- Gasometría venosa de urgencias: Normal
- Hemograma de urgencias: Hematíes 3,34 millones/mm³.
- Hemoglobina 7,3 g/dl.
- Hematocrito 23,3%.
- Volumen corpuscular medio: 69,8 fL .
- Leucocitos 4.800/mm³ Neutrófilos 64,9%.
- Ácido úrico 5,8mg/dl.
- LDH 412 U/L.

En urgencias llamó la atención la hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y hematíes con niveles bajos, que encajaban con una anemia ferropénica, que podía estar relacionada con la hemorragia digestiva alta que presentaba nuestro paciente.

- Los neutrófilos, LDH y ácido úrico también se encontraban elevados
- Radiografía de abdomen: Abundante contenido fecal.
- Marcadores Tumorales: CA 19.9 7,43 U/ml (0-37).CEA 125 12,5 U/ml (0-35).
- Beta-2 microglobulina 2,3 mcg/ml.
- Analítica de orina: Sin hallazgos patológicos.
- Proteína C reactiva 5,62 (levemente elevada)
- Serologías: VHB,VHC,VIH,CMV,VEB,VHS: negativas.

Ante estos resultados, se decidió transfundir al paciente de 3 unidades de concentrados de hematíes, ingresarlo para estudio de la HDA, ponerlo a dieta absoluta e iniciar sueroterapia, además de administrarle hierro intravenoso para la anemia que presentaba.

Se le realizó otro hemograma al ingreso:

- Hematíes: 4,09 millones/mm³
- VSG: 36 mm/h
- Hb: 10 g/dl
- Hto: 30,9%
- VCM: 75,5 fL
- Vitamina B12: 445 pg/ml
- Ácido fólico: 5,57 ng/ml

Metabolismo del hierro:

- Hierro 16 microgr/dl
- Transferrina 306,9mg/dl
- Índice de saturación de la transferrina: 4,11%
- Ferritina sérica: 23 ng/ml

Estudio de coagulación: INR: 1,09 Fibrinógeno 393.

El paciente toleró bien la dieta, aunque presentaba ya un estreñimiento intenso, que precisó enema de limpieza y pautar Movicol sobres(1 al día). Mejoró los valores del hemograma.(Hb 11,6g/dl, Hto. 34% VCM 76 fl.)

Apareció flebitis química por la infusión de hierro IV

¿Qué hacemos?

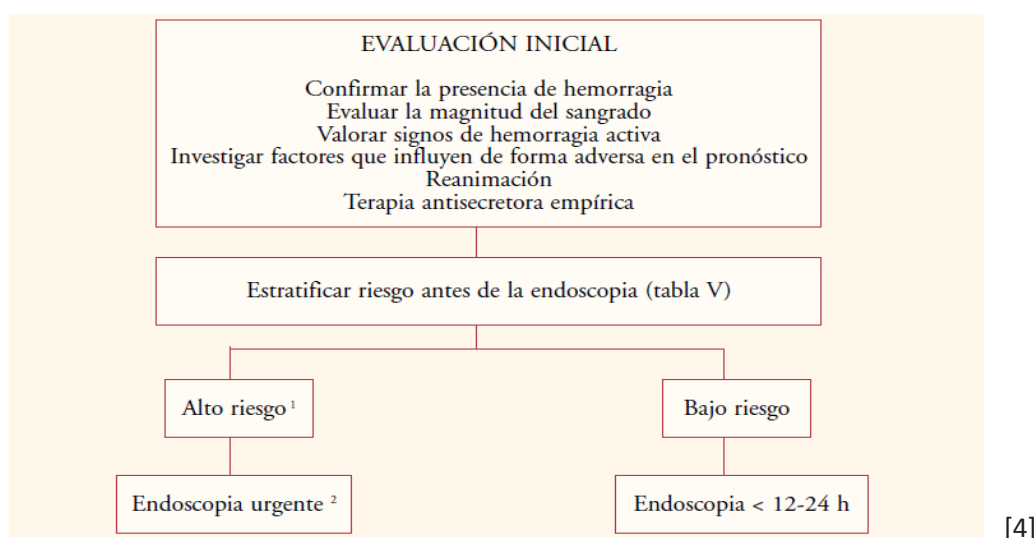


Tabla V. Índice de Rockall para evaluar el pronóstico de la HDA^a

Parámetro	Puntos
< 60 años	0
60-79 años	1
> 80 años	2
Sin <i>shock</i> (PAS > 100; FC < 100)	0
Taquicardia (PAS > 100; FC > 100)	1
Hipotensión (PAS < 100)	2
Sin enfermedades asociadas	0
Enfermedades asociadas graves	2
Insuficiencia renal, cirrosis, neoplasias	3
Sin lesiones ni signos de HR o M-W	0
Resto de lesiones	1
Neoplasias EGD	2
Sin signos de hemorragia, Forrest III e Iic	0
Sangre fresca, resto de Forrest	2
Riesgo bajo > 2 p. Riesgo intermedio: 3-4 p. Riesgo alto > 5 p.	

[4]

Dado que nuestro paciente presentaba un riesgo bajo, se decidió:

- 1) Estabilizar al paciente
- 2) Gastroscofia: Para intentar determinar el origen de la hemorragia digestiva alta.

Gastroscofia:

Se observó una neoplasia gástrica avanzada de tipo ulcerado (Borrmann II). Se tomaron biopsias.





Ante la posibilidad de que esta neoplasia estuviera diseminada, se le realizó un TAC Toraco abdominal.

TAC Toraco-Abdominal

Se observó una neoplasia gástrica con múltiples adenopatías regionales perigástricas y pequeñas adenopatías retroperitoneales. No presentaba ascitis ni adenopatías mediastínicas. Se le tomaron biopsias. En estos cortes de TAC se aprecia un marcado engrosamiento de pared gástrica con crecimiento mamelonados.





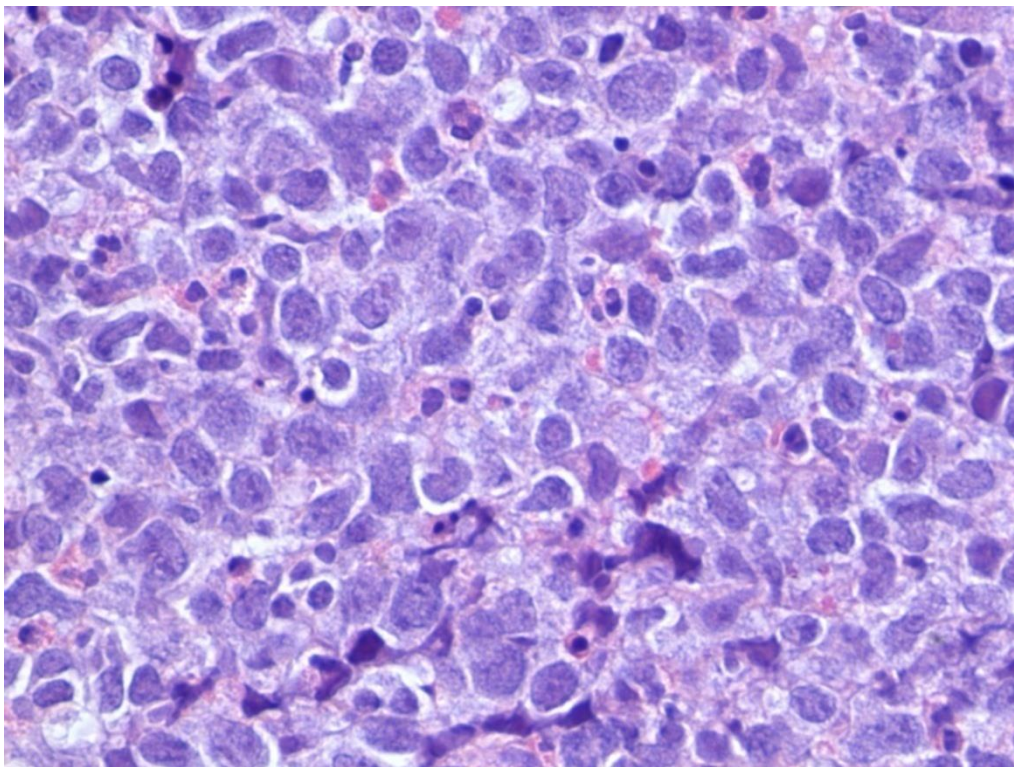
Biopsias gástricas:

Informe anatomopatológico (16/5/2014):

- Linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes con infiltración extensa en todas las muestras remitidas y con destrucción total del componente cripto-glandular.
- Ulceración superficial
- Perfil inmunohistoquímico:
 - CD20: +

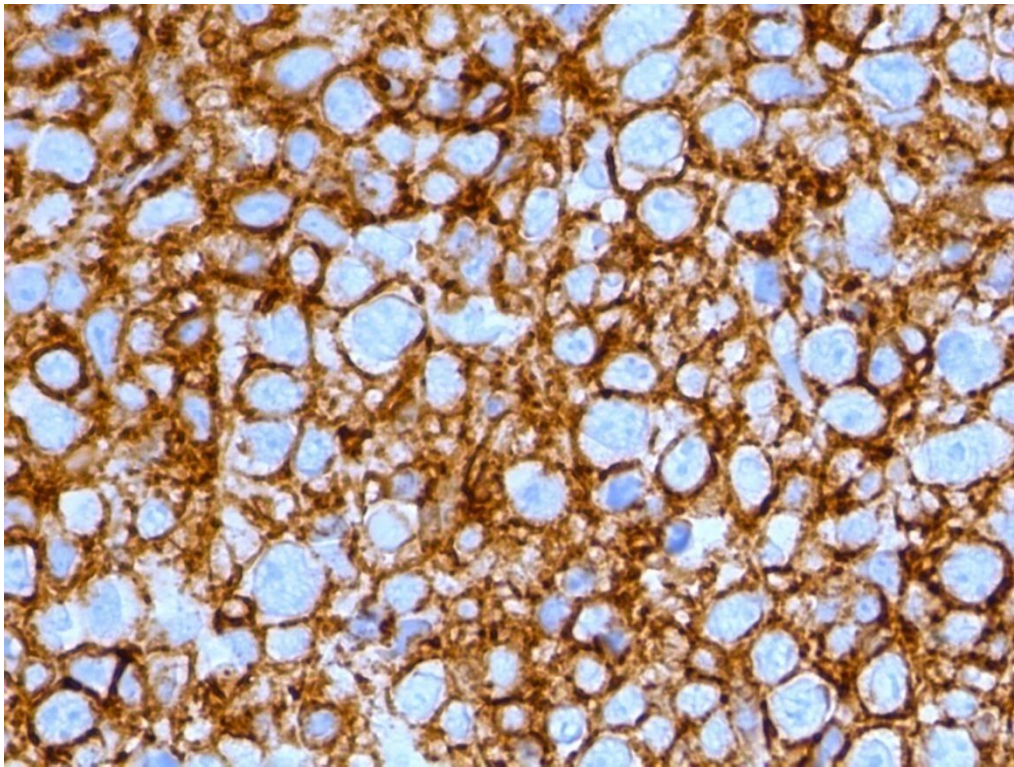
- CD10: +
- CD30: -
- CD3: población asociada
- Bcl-2: -
- Bcl-6: -
- Ki-67: 90% de actividad proliferativa.

Imágenes de las biopsias:



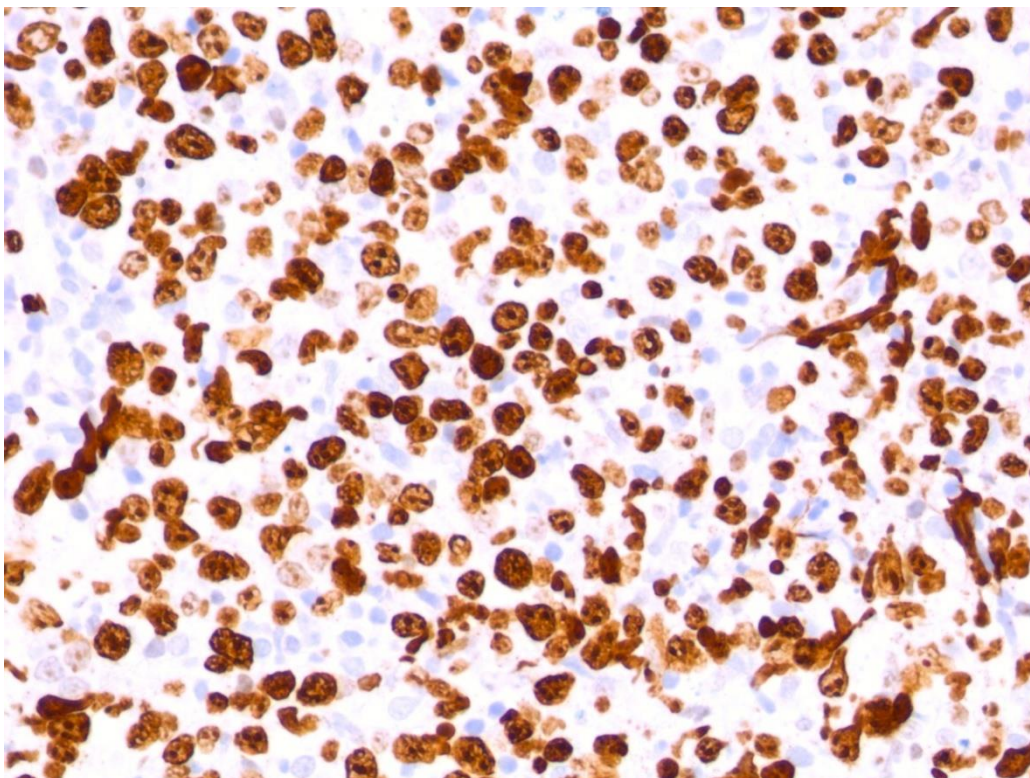
[19]

En esta imagen observamos un patrón de crecimiento difuso de células linfoides de talla grande. Aparecen núcleos redondeados ovoideos con nucléolos centrales prominentes. La celularidad neoplásica está relacionada morfológicamente con tipo celular inmunoblástico pleomórfico. Destacan pequeños cuerpos apoptóticos cromatínicos.



[19]

Linfocitos CD-20 marcados con anti CD-20, que denotan origen B.



[19]

Proliferación ki67 del 90%.

Evolución y tratamiento:

Posteriormente toleró bien la dieta. Tras comentar el caso con hematología se plantea traslado a este servicio para iniciar lo antes posible tratamiento quimioterápico.

Una vez en hematología, se decidió tratarlo según el protocolo R-CHOP/21 días, siendo bien tolerado. Se administraron varias dosis de hierro intravenoso y continuamos con hierro oral de manera ambulatoria.

Se dió de alta con las siguientes recomendaciones terapéuticas:

Movicol sobres(1 al día)

Omeprazol 20: 1 comprimido al día.

Dacortin 30: 3 comprimidos al día, los días 30,31 de mayo y 1 de junio de 2014.

Alopurinol 300: 1 comprimido con las comidas.

Tardyferon 80: 1 comprimido al día.

Se citó para el siguiente ciclo de R-CHOP el 18 de junio de 2014.

Se dieron otros tres ciclos de quimioterapia sin incidencias.

Se citó para el sexto ciclo. Se le realizó un hemograma

- Hb: 12,4 g/dl
- VCM: 85 fL
- Reticulocitos 1,63%.
- Leucocitos $3,7 \times 10^9/l$
- Neutrófilos: 61,4%
- Linfocitos: 14,7%
- Monocitos: 17,5%
- Plaquetas $215 \times 10^9/l$

y una bioquímica

- Glucosa: 99mg/dl
- Bilirrubina total: 0,35 mg/dl
- Ácido Úrico: 3,1 mg/dl
- Urea: 0,29 g/l
- Creatinina: 1,09mg/dl
- Filtrado glomerular: 66,88 ml/min
- Proteínas totales 7,17 g/dl
- Albúmina: 3,51 g/dl
- Colesterol: 203 mg/dl
- Triglicéridos: 135 mg/dl
- AST 26 U/L

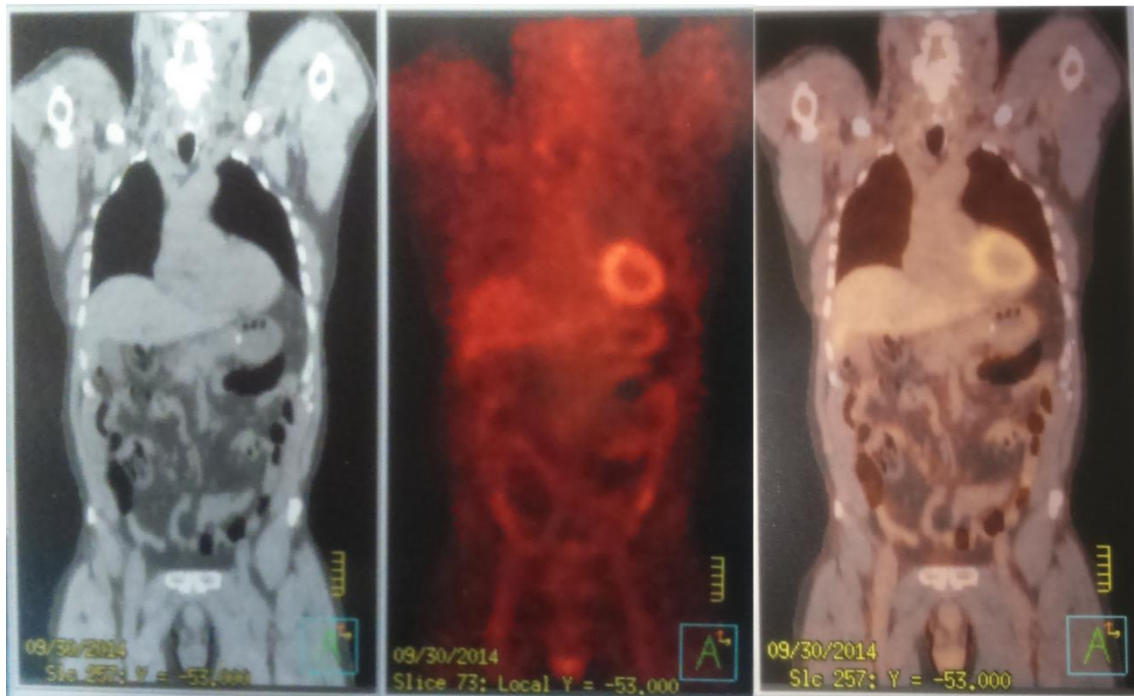
- ALT 16 U/L
- GGT 25 U/L
- LDH 284 U/L
- Iones normales.
- Vitamina B12: 445 pg/ml
- Ácido fólico: 5,57 ng/ml

Metabolismo del hierro:

- Transferrina 306,9 mg/dl.
- Índice de saturación de la transferrina: 4,11%
- Ferritina sérica: 23 ng/ml.

Se administró el sexto ciclo de quimioterapia sin complicaciones. Concluido el tratamiento, se citó para reevaluación con gastroscopia (5/11/2014) y PET-TAC (30/09/2014).





No se aprecia ningún tipo de captación en zona gástrica en el PET-TAC

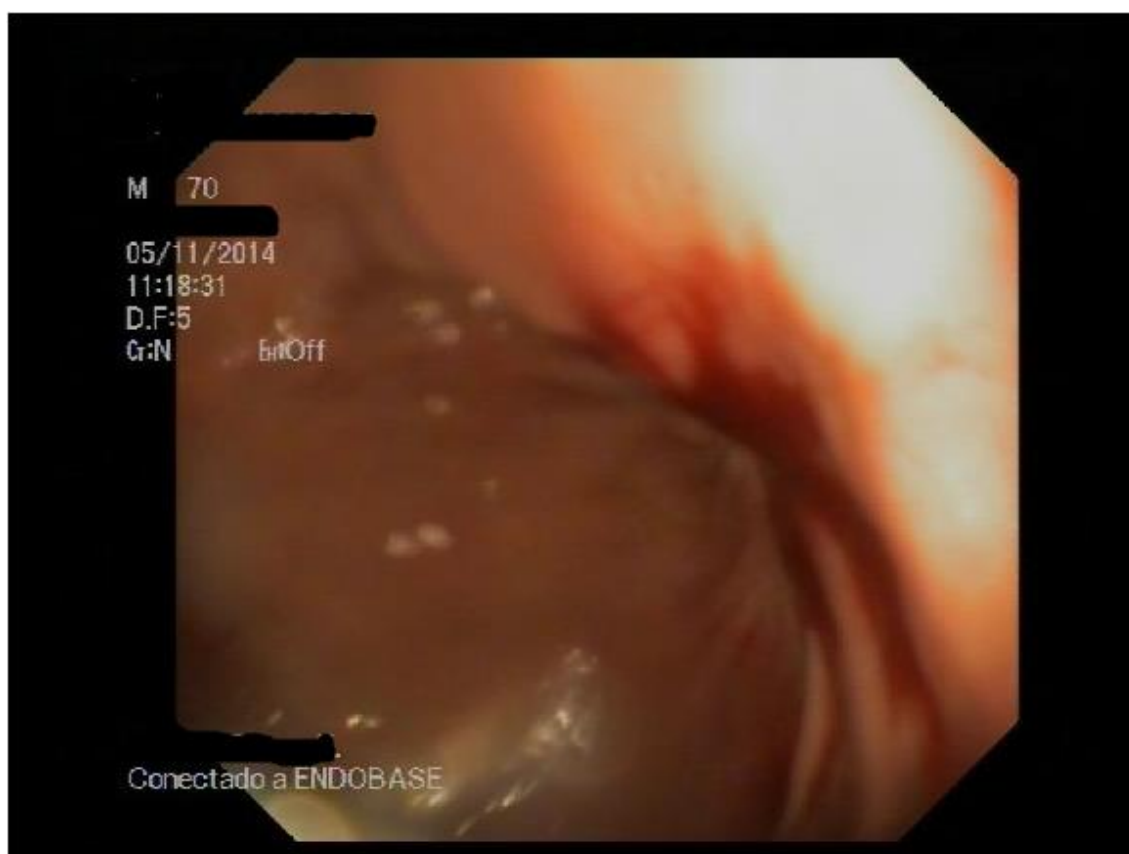
Se le realizó una gastroscopia al mes que fue informada como:

Esófago: Mucosa esofágica de características normales. Cardias normal sin patología herniaria.

Estómago: Fundus y cuerpo normales. Aparece una retracción gástrica cicatricial a nivel de curvatura mayor en la transición corpo-antral, tomamos biopsias a este nivel. Antro prepilórico normal; se tomaron biopsias para estudio de Helicobacter Pylori.

Píloro y duodeno normales.





Además del tratamiento que ya llevaba se le pautó Zarzio 30, un vial subcutáneo los días 15,16,17,18 y 19 de septiembre de 2014 y Dacortin 30, 3 comprimidos al día los días 10,11,12,13,14 de septiembre de 2014. El tardyferon se suspendió el día 30 de septiembre de 2014. El omeprazol, movicol y alopurinol siguieron la misma pauta.

Biopsias:

Informe de anatomía patológica (5/11/14): Biopsia de estómago: Gastritis crónica antral, en fase levemente activa, no asociada a Helicobacter Pylori. Sin evidencia de neoplasia residual. Cambios de tipo reparativo-hiperplásico del epitelio foveolar, asociados a fibrosis reparativa de la lámina propia.

Resolución:

El día 13/02/2015 se le cita para revisión y se le hizo una analítica:

- Hb: 14,9 g/dl
- VCM: 87,2 fL
- Leucocitos $3,3 \times 10^9/l$
- Neutrófilos: 34,5%
- Linfocitos: 51,5%
- Monocitos: 11%
- Plaquetas $122 \times 10^9/l$

Una bioquímica:

- Glucosa: 91mg/dl
- Bilirrubina total: 0,78 mg/dl
- Ácido Úrico: 3,4 mg/dl
- Urea: 0,23 g/l
- Creatinina: 0,96mg/dl
- Filtrado glomerular: 77,44 ml/min
- Proteínas totales 7,74 g/dl
- Albúmina: 4,2 g/dl
- Colesterol: 211 mg/dl
- Triglicéridos: 128 mg/dl
- AST 32 U/L
- ALT 24 U/L
- GGT 19 U/L
- LDH 335 U/L
- Iones normales.
- Vitamina B12: 591 pg/ml
- Ácido fólico: 5,42 ng/ml

- B2 microglobulina:1,89 mcg/ml

Metabolismo del hierro:

- Transferrina 414,3 mg/ml.
- Índice de saturación de la transferrina: 25,85%
- Ferritina sérica: 29 ng/ml.

Ante estos resultados, el día 18/02/2015 se concluye que **el paciente se encuentra en remisión completa**, dada la normalización del PET-TAC, mejoría de los síntomas y normalización de las pruebas alteradas.

¿Qué es el linfoma B difuso de células grandes?

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) es uno de los tipos más frecuentes de linfoma y supone aproximadamente el 30% de los casos de linfoma no-Hodgkin en nuestro medio.

El LBDCG se llama así porque tienen su origen en células de línea B, las células tumorales son linfocitos de tamaño grande, y tiene un patrón difuso de invasión de los ganglios linfáticos. Es un linfoma de crecimiento rápido, con una tasa elevada de proliferación celular y comportamiento agresivo, por lo que las zonas tumorales tienden a aumentar de volumen a lo largo de días o semanas. El LBDCG tiene una alta tendencia a producir síntomas, diseminarse o afectar a los órganos en los que crece, con lo que su pronóstico empeora.[1]

Etiopatogenia.

No se conoce el origen de la mayoría de los casos. Su aparición se ha asociado a la existencia de una serie de agentes o circunstancias. Así, los pacientes con inmunodeficiencias hereditarias (como por ejemplo el síndrome de Wiskott-Aldrich y otras congénitas o adquiridas (VIH o transplantados con tratamiento inmunosupresor, especialmente de riñón en tratamiento con ciclosporina)[8] tienen una incidencia aumentada.

Las enfermedades autoinmunes (Sjögren, lupus, o artritis reumatoide) se han relacionado también con estos linfomas. El contacto con ciertos agentes físicos (radioterapia) o químicos (herbicidas, hidantoínas o disolventes) también se ha asociado a una mayor incidencia.

Además, se ha especulado con la existencia de agentes víricos. En este sentido, es indiscutible el papel del Virus de Epstein Barr (VEB) en la aparición, especialmente en inmunodeprimidos. En el caso del VIH, el efecto sería más por la inmunodepresión del paciente que por el propio virus; precisamente en estos casos es muy frecuente la asociación con VEB, que si tendría un efecto linfomagenético.

Por último, hay que señalar que la aparición de LBDCG puede ser la consecuencia de la progresión o transformación histológica de un síndrome linfoproliferativo indolente como un linfoma folicular, un linfoma MALT relacionado con la infección por helicobacter pylori [6] o la leucemia linfática crónica. [2]

¿Cómo se manifiestan los LBDCG de aparición extraganglionar?

En aproximadamente un tercio de los pacientes, el LBDCG afecta inicialmente a órganos que no pertenecen al sistema linfático. **Los más frecuentes se dan en el tubo digestivo, siendo la localización principal en el estómago**, aunque pueden darse desde las glándulas salivares y amígdalas, hasta el intestino grueso.

Estas tumoraciones pueden producir dolor y obstrucción al tránsito gastrointestinal normal, pero también producir úlceras y hemorragias digestivas. [1]

Los linfomas extraganglionares pueden aparecer en cualquier órgano o lugar del cuerpo humano. Estas tumoraciones linfomatosas han de distinguirse de los tumores de otra naturaleza que se originan en dichos órganos y en ocasiones muestran un comportamiento clínico particular, con un patrón de crecimiento o diseminación diferente al resto de los LBDCG, como ocurre en el linfoma cerebral primario, que en caso de diseminarse tiende a afectar al globo ocular o los testículos.

¿Qué manifestaciones produce la aparición del LBDCG gástrico?

Aparece más en varones, con una edad media de 50-60 años [9].

La clínica es similar a la del cáncer gástrico o una úlcera. La mayoría de los pacientes describen dolor epigástrico (70%) o dispepsia (30%). La duración de los síntomas antes del diagnóstico es variable, entre unas semanas y muchos años. La pérdida de peso se observa en un 40% de los pacientes, lo cual es una consecuencia de la dispepsia. El sangrado y la perforación son raros a la hora del diagnóstico [10] ;al igual que la presencia de una masa epigástrica también es rara.

Anatomía Patológica

En la biopsia ganglionar se observa una invasión difusa por células de tamaño grande (núcleo de tamaño dos veces mayor que un linfocito normal), núcleo vesicular con nucléolos muy visibles y citoplasma basófilo. Dichas células son morfológicamente parecidas a los centroblastos o a los inmunoblastos que se ven fisiológicamente en un ganglio linfático reactivo. La proliferación es de origen B siendo el fenotipo más común CD19+, CD20+, CD79a+, CD45+, CD5-/+ y CD10-/+. En algunos casos se ha encontrado el reordenamiento del gen c-myc [11]

Se han descrito dos grandes perfiles diferenciados de expresión génica: El del linfoma de células grandes con un perfil de expresión similar al de las células B del centro germinal (Centrogerminales) y el de aquellos con un patrón de expresión similar a las células B de la sangre periférica activadas in vitro (Denominadas linfoma de células grandes de células B activadas o de origen post centro-germinal). Estos grupos muestran importantes diferencias entre ellos, tanto en los hallazgos clínicos iniciales como en el pronóstico y la evolución de los pacientes. [2]

¿Cómo se diseminan los LBDCG?

Las vías de diseminación de los linfomas son tanto por contigüidad, invadiendo los órganos y tejidos adyacentes según crece el tumor (por ejemplo, desde el mediastino al pulmón o pericardio), como a las localizaciones ganglionares vecinas, a través de los conductos linfáticos.

Además, los linfocitos tumorales pueden circular por la sangre y dar lugar a nuevos focos de linfoma en cualquier órgano a distancia o afectar difusamente la médula ósea. Aproximadamente el 60% de los pacientes con LBDCG tienen enfermedad diseminada a la presentación, lo que quiere decir que las localizaciones tumorales afectan a territorios separados, abarcan más de un órgano a distancia o afectan difusamente la médula ósea. En ocasiones, la capacidad de los linfocitos tumorales de circular por el organismo no se corresponde con una capacidad de asentarse a distancia o “dar metástasis”, lo que ocurre en una fracción relevante de pacientes con LBDCG con una localización única, principalmente cuando se dan en ganglios superficiales o en ciertos órganos extraganglionares, en los que un tratamiento limitado al territorio afectado, como la radioterapia regional ha proporcionado históricamente curaciones relevantes, aunque en la actualidad se recomienda incluir siempre una quimioterapia sistémica en el tratamiento.[1]

¿Cómo efectuaremos el diagnóstico?

En la mayoría de los casos la primera prueba que debemos hacer cuando sospechamos de linfoma es la **punción-aspiración con aguja** de la tumoración. Es necesario, si no se aporta o si ha sido ya realizada pero su resultado no fuera concluyente, la realización de una **biopsia linfoganglionar**.

Se seleccionará el nódulo representativo que conlleve menor riesgo. Puede ser necesaria una intervención de cirugía mayor para obtener la biopsia de tumoraciones intraabdominales o en cavidad torácica.

Existen casos, particularmente en los linfomas de presentación extraganglionar, en los que la biopsia se realizará en el órgano afectado. **Si se trata de un órgano interno como el estómago, las técnicas de biopsia endoscópica son de primera elección.**

Pruebas para la evaluación de un paciente con LBDCG.

Hemograma y recuento diferencial de leucocitos: Nos indica la presencia de anemia o de otras alteraciones que hagan sospechar una afectación de la médula ósea. En ocasiones, por el examen de la sangre al microscopio o por citometría de flujo se detectan células linfomatosas circulantes.

Tiempos de Coagulación: Pueden indicar alteraciones debidas a problemas hepáticos. Su normalidad es un requisito para la realización de biopsias por lo que si el paciente está recibiendo anticoagulantes, deben tomarse medidas.

Bioquímica: Se observan con especial atención las pruebas de función hepática, que pueden indicar una alteración por enfermedades previas o afectación por linfoma. La función renal puede estar comprometida y es necesario normalizarla para realizar exploraciones con contraste intravenoso y antes de iniciar el tratamiento. Los niveles de ácido úrico deben corregirse si están elevados. La **LDH es un marcador pronóstico de primera importancia que se correlaciona con la agresividad del linfoma o su carga tumoral.** [18]

B2-microglobulina: Es un marcador pronóstico muy útil en linfomas indolentes y mieloma múltiple. También tiene interés pronóstico en linfomas agresivos.

Inmunoglobulinas y espectro electroforético: Pueden presentar valores anormales en relación con el linfoma o patologías previas. Sus valores disminuidos pueden asociarse a un mayor riesgo de infecciones durante el tratamiento.

Análisis de orina. Puede indicar alteraciones de la función renal que requieran estudios más completos o deban ser corregidas antes del tratamiento.

Serología de virus VIH, virus de hepatitis B y hepatitis C. Es muy importante conocer la infección previa por alguno de estos virus, que van a obligar a una mayor vigilancia posterior, pruebas adicionales o tratamientos antivirales complementarios.

Prueba de tuberculina. Muchos de los tratamientos que se usan en el tratamiento del linfoma pueden producir la activación de una infección latente, que si existe debe prevenirse de forma adecuada.

Estudio de extensión:

Pruebas de imagen:

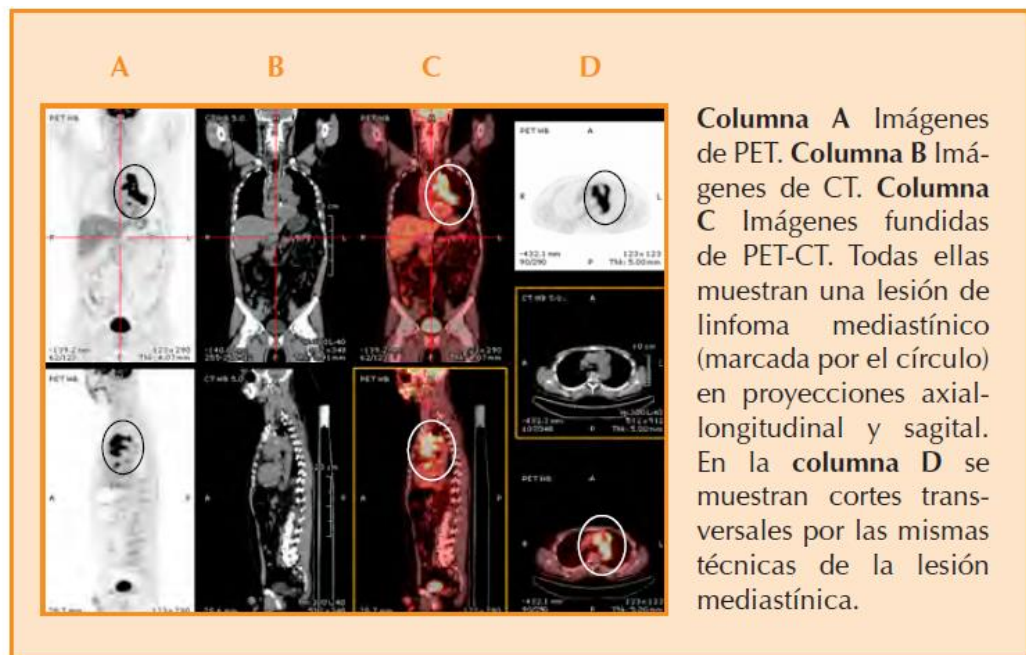
- **Evaluación radiológica por TC.** Es fundamental para determinar las localizaciones iniciales del linfoma y servir como referencia para exploraciones posteriores. Debe incluir la exploración de las regiones torácicas, abdominales y pélvicas, con el uso de contraste oral e intravenoso. Si existe sospecha de afectación no palpable de la cabeza y cuello, se debe incluir ésta en la exploración.



CT scan of the abdomen showing diffuse asymmetric wall thickening of the pylorus and antrum (arrow).

TC correspondiente a LBDCG.[5].

- **Evaluación por PET.** Marca las zonas del organismo de captación anormal de un isótopo de glucosa que pueden corresponder a localizaciones tumorales. Es más preciso que el TC para determinar las localizaciones tumorales en el LBDCG, que suelen ser PET-positivas y puede ser realizado como una exploración adicional o combinado con la fusión de imágenes de un TC. No es infrecuente que el PET detecte localizaciones que no se sospechaban con el TC, al no alterar su estructura anatómica.
- **El examen integrado por PET/TC** es la exploración más adecuada para la evaluación inicial del LBDCG y también está recomendada para valorar los resultados tras la finalización del tratamiento.



[1]

- **Ecoendoscopia** se ha consolidado como una herramienta fundamental en el linfoma gástrico, tanto en la valoración preterapéutica como en los controles de respuesta al tratamiento. Con esta técnica se puede obtener una imagen ecográfica de la pared del tubo digestivo con individualización de cada una de las capas, lo que permite detectar con facilidad engrosamientos patológicos y delimitar cuáles de aquellas están afectadas. Además, dado que con esta técnica se visualiza sin dificultad toda el área perigástrica, se pueden detectar posibles adenopatías regionales. En conjunto, la ecoendoscopia permite un diagnóstico de extensión locorregional completo con una precisión muy alta. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de la ecoendoscopia en esta indicación, siendo la precisión en el diagnóstico de extensión T entre el 76 y el 90%, y en el N, de alrededor del 70%, pudiendo llegar a más del 90% si se realiza punción aspirativa de las adenopatías [16].

Table 1 Correspondence Between Anatomic and Echographic Layers of Stomach According to American Gastroenterological Association³³

Echographic Layer	Anatomic Correspondence
Layer I	Superficial mucosa
Layer II	Deep mucosa
Layer III	Submucosa plus acoustic interface between submucosa and muscularis propria
Layer IV	Muscularis propria minus acoustical interface between submucosa and muscularis propria
Layer V	Subserosa fat and serosa

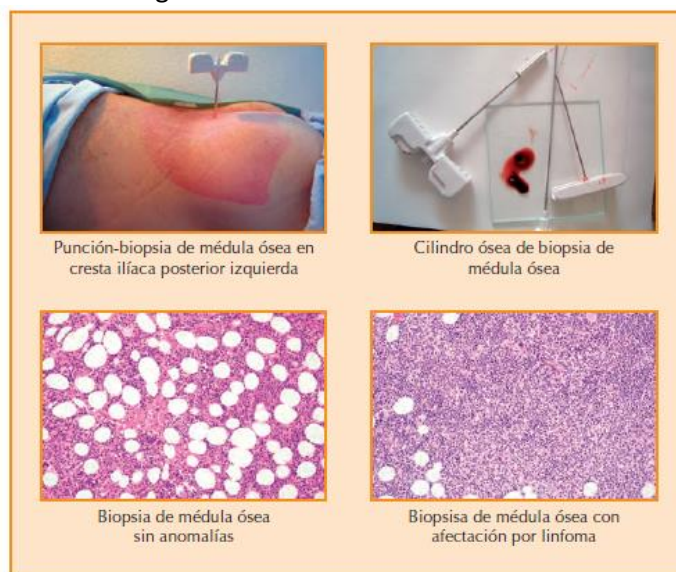
[3]

En comparación con otras técnicas de estadificación, como la tomografía computerizada (TC), la ecoendoscopia, como ya se ha comentado, aporta la posibilidad de delimitar la profundidad de la infiltración en las capas de la pared gástrica y, además, ha demostrado mayor sensibilidad para distinguir entre el estadio IE (sin adenopatías) y IIE₁ (con adenopatías locorregionales) [17].

En conclusión, la ecoendoscopia y la TC se consideran en el momento actual exploraciones complementarias en el diagnóstico de extensión de los pacientes con linfoma gástrico MALT, puesto que aportan información referente a aspectos distintos, todos ellos imprescindibles para una correcta evaluación de la enfermedad.

Biopsias y exámenes citológicos de otros órganos

- **Aspirado y biopsia de médula ósea.** Es necesaria para descartar la infiltración medular, que en caso de estar **presente tiene un factor pronóstico negativo**. Puede detectarse en cerca del 25% de los pacientes, aunque en una mayoría se corresponde a un tipo de linfoma menos agresivo o indolente.



- **Punción lumbar y examen del líquido cefalorraquídeo.** Se requiere para descartar la afectación meníngea por el linfoma. Es necesaria ante la presencia de síntomas neurológicos, en los linfomas B de células grandes de la infancia o adolescencia o con localizaciones consideradas de riesgo de afectación meníngea.
- **Otras biopsias** pueden ser requeridas para determinar la afectación o no por el linfoma de lesiones en órganos como el hígado, intestino, mama, testículo, etc.

Pruebas funcionales

- **Electrocardiograma:** Si existen anomalías relevantes, es necesario profundizar en su estudio antes de tratar al paciente.
- **Ecocardiograma:** Es necesario para detectar alteraciones de la función cardíaca en pacientes que van a recibir tratamiento con “antraciclinas” **como la adriamicina**, un tipo de drogas antineoplásicas que pueden dañar la función cardíaca.
- **Pruebas de función respiratoria.** Pueden ser necesarias para definir la situación basal del paciente, estimar riesgos del tratamiento o recomendar tratamientos o pruebas complementarias en pacientes afectados
- **Pruebas de fertilidad.** El tratamiento del linfoma puede comprometer la capacidad reproductiva del paciente, ya sea de forma transitoria como permanente, según los casos. Si el paciente de género femenino o masculino está en edad fértil y desea asegurar las posibilidades de tener hijos propios en el futuro, se le puede ofrecer la opción de una criopreservación espermática o de óvulos antes del inicio tratamiento quimioterápico.

Estadíaje linfoma B difuso de células grandes.

Actualmente para el estadíaje del LBDCG hay tres clasificaciones:

1. Sistema de Ann Arbor modificado por Radaszkiewics et al.

2. Clasificación de Lugano

3. Estadíaje deTNM para el cáncer gástrico.

Table 2 Staging Systems in Primary Gastric Lymphoma			
Lugano	TNM	Ann Arbor	Extension
I	T1-T3N0M0	IE	Mucosa, submucosa, muscularis propria
II1	T1-T3N1M0	IIIE	Perigastric nodes
II2	T1-T3N2M0	IIIE	Distant nodes
III	T4N0M0	IIIE	Invasion of serosa and surrounding organs
IV	T1-T4N3M0 T1-T4N0-N3M1	IIIE IVE	Extranodal dissemination or lymph node on both sides of diaphragm Metastasis (eg, bone marrow)

[3]

Estas 3 clasificaciones son difícilmente comparables. Actualmente la más utilizada es la de Lugano; sin embargo, a pesar de que distingue entre precoces y avanzados estadios, no diferencia la profundidad de tracto gastrointestinal afectado.

Esta desventaja también aparece en el método de Ann Arbor. Por el contrario, el TNM describe separadamente la afectación de cada una de las 5 capas del estómago, haciendo que la ecoendoscopia sea más reproducible y estandarizada. Además permite comparar la afectación pre y post tratamiento. Para casos muy avanzados esta diferencia no es útil. [3].

Tratamiento linfoma B difuso de células grandes.

HERRAMIENTAS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS

- **Medicamentos**
 - Corticoides
 - Quimioterapia
 - Poliquimioterapia
 - Anticuerpos monoclonales
 - Nuevos fármacos
 - Quimioterapia intensiva y trasplante
- **Radioterapia**
- **Cirugía**

[1]

Corticoides:

Prednisona, metil-prednisolona o dexametasona.

Son medicamentos análogos a una de las hormonas de la glándula suprarrenal con un potente efecto anti-inflamatorio, inmunosupresor y que tienen un rápido efecto reductor de las masas de linfoma. Se combinan con la quimioterapia o radioterapia para optimizar su eficacia. Pueden provocar la aparición de úlceras gástricas, diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis e infecciones.

Quimioterapia citotóxica:

Son fármacos que habitualmente se dan por vía intravenosa, circulan y se distribuyen por todo el organismo (a excepción de los llamados santuarios, como el SNC) y provocan la muerte de las células tumorales. También pueden dañar las células normales del organismo, con un perfil de toxicidad diferente para cada fármaco, por lo que tienen limitaciones en la dosis o frecuencia de administración para prevenir efectos graves o irreversibles.

Tras su administración se producen en mayor o menor medida una serie de efectos secundarios inmediatos como náuseas, vómitos, cansancio, dolor de cabeza y flebitis. La mayoría producen toxicidad medular en las semanas siguientes, con granulocitopenia, anemia y trombopenia, infecciones, irritación de mucosas o piel y caída del cabello.

Ciclofosfamida (Genoxal®). Es uno de los fármacos más eficaces contra el linfoma. Pertenecce a la familia de los agentes alquilantes, junto al Melfalan, Clorambucil o Carmustina. Se puede administrar también por vía oral en tratamientos prolongados o en altas dosis como preparación para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Doxorrubicina (Adriamicina®). Es una de las “antraciclinas” más utilizadas en el tratamiento de las neoplasias linfoides y especialmente eficaz en los linfomas de células grandes. Puede producir daños cardíacos en tratamientos prolongados.

Vincristina (Vincrisul®). Es un alcaloide que impide la división y multiplicación de las células del linfoma. No produce toxicidad medular, pero en cambio produce toxicidad sobre las fibras nerviosas (polineuropatía).

Etopósido (Vepesid®). Es una epodofilotoxina que se puede administrar por vía oral o intravenosa o en altas dosis como preparación para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Metotrexate. Es un antimetabolito cuyas toxicidades se pueden reducir con la administración posterior de folinato cálcico. Tiene la propiedad de atravesar la barrera hemato-encefálica cuando se administra en altas dosis. Se utiliza, entre otras situaciones, para prevenir o tratar la afectación del SNC.

Arabinósido de citosina (Citarabina®). Es otro antimetabolito que se suele administrar en altas dosis en las recidivas de linfoma o para prevenir o tratar la afectación del SNC. Una formulación especial (**Depocyte®**) es muy útil para tratar la afectación meníngea.

Derivados del platino (Cisplatino, Carbonoplatino, Oxaliplatino). Son la base de muchos esquemas combinados de tratamiento de linfomas en recaída.

Poliquimioterapia

El tratamiento con quimioterapia más útil en el LBDCG es una estrategia que combina diferentes agentes que combatan al linfoma por distintos mecanismos. Estos esquemas de poliquimioterapia se administran en ciclos repetidos lo más rápidamente posible y con la mayor intensidad de dosis. Estos esquemas están protocolizados para asegurar su eficacia contra el linfoma y evitar daños innecesarios en el paciente.

CHOP. El régimen CHOP, compuesto por ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona, se administra en ciclos repetidos cada tres semanas. y es el régimen estándar en el tratamiento del LBDCG. Algunos grupos de trabajo han investigado diferentes maneras de mejorar la eficacia del CHOP en pacientes de un mayor riesgo. Existen modificaciones del CHOP con escalada de dosis (Mega CHOP) o la adición de otros fármacos como etopósido (CHOEP) o con el acortamiento del intervalo entre ciclos a dos semanas (CHOP14). [18] Estos regímenes son más intensos y requieren tratamientos complementarios con factores estimulantes de colonias granulocíticas (**GCSF**) que contrarresten su toxicidad medular.

Hay un mayor número de regímenes utilizados para linfomas en recaída o refractariedad al CHOP. Los más conocidos son **DHAP** (dexametasona, citarabina y platino), **ESHAP** (etopósido, metilprednisolona, citarabina y platino), **ICE** (ifosfamida, carbonoplatino y etopósido).

Anticuerpos monoclonales

Son medicamentos de diseño, fabricados por líneas celulares artificiales que se han seleccionado para formar un clon que produce anticuerpos dirigidos uniformemente contra un antígeno específico de las células tumorales.

Rituximab (Mabthera®) es un anticuerpo dirigido contra el antígeno CD20, que está presente en los linfocitos B normales y en la mayoría de los linfomas B.

Una vez administrado por vía intravenosa, se une a las células diana y facilita su destrucción, bien por su acción directa, por la intervención del sistema del complemento y destrucción por los leucocitos, o por la unión y destrucción específica por células citotóxicas. En los LBDCG se administra conjuntamente con poliquimioterapia (esquema **R-CHOP**) [18] , con lo que se potencian sus efectos frente al linfoma con solo un leve aumento del riesgo de infecciones.

Hay otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra el CD20, como **ofatumumab (Arzerra®)** o combinados con el isótopo radioactivo Ytrio-90, **ibritumomab tiuxetano (Zevalin®)**, y un número creciente de nuevos anticuerpos en investigación clínica o en desarrollo, frente a otros antígenos de los linfomas B. [1]

Radioterapia

La radioterapia es un complemento al tratamiento con quimioterapia y rituximab en los LBDCG localizados y la tendencia es a reducir la extensión del campo de irradiación a las localizaciones iniciales a residuales, al igual que la dosis de radiación. [15]

La radioterapia también tiene un papel en la consolidación de la respuesta en localizaciones individuales, sobre todo voluminosas, que no han respondido completamente al tratamiento anterior, en el tratamiento de las recidivas del linfoma.

Los efectos secundarios de la radioterapia a largo plazo corresponden al territorio irradiado que incluye tejidos “sanos”, tales como la sequedad de boca, disfunción de tiroides y rigidez o dolor en el cuello; enfermedades cardíacas y pulmonares en la irradiación del mediastino; fibrosis pulmonar, cáncer de mama o cáncer de pulmón en la irradiación del tórax. Los equipos de radioterapia disponen hoy día de avances técnicos que permiten administrar la irradiación al tumor con una gran precisión y minimizar las secuelas o daños a largo plazo. [15]

Cirugía

El uso de la cirugía en el tratamiento del LBDCG es secundario, ya que la resección tumoral no es un procedimiento de tratamiento eficaz [12]. La cirugía es importante en la realización del diagnóstico por técnicas de biopsia, o una intervención para la resección de lesiones tumorales cuando esté indicado. En ocasiones es necesaria la realización de la extirpación del bazo o **esplenectomía**, para el diagnóstico del linfoma o evaluar la respuesta al tratamiento. [1]

Tratamiento según estadíos:

El tratamiento inicial de todos los pacientes con un linfoma difuso de células B grandes debe hacerse con un esquema de quimioterapia antineoplásica combinada.

La más difundida en Estados Unidos es la CHOP más Rituximab.

Los pacientes en estadio I o en estadio II sin tumoraciones pueden tratarse eficazmente con tres o cuatro ciclos de quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia sobre el área afectada. No se ha definido la necesidad de la radioterapia. Se pueden esperar cifras de curación de 70 a 80% en la enfermedad en estadio II y de 85 a 90% en la de estadio I.

Si la enfermedad en estadio II, III o IV afecta tejido abundante, por lo general **se aplican seis a ocho ciclos de CHOP y además rituximab**. En un gran estudio con asignación aleatoria se advirtió la superioridad de esta última combinación, en comparación con CHOP sola, en los ancianos. Una práctica frecuente es administrar cuatro ciclos de tratamiento para, después, volver a estudiar al paciente. Si se ha logrado la remisión completa después de los cuatro ciclos, se pueden dar otros dos ciclos más y luego suspender el tratamiento. Con este método se espera que 70 a 80% de los pacientes obtengan una remisión completa y que 50 a 70% de ellos se curen.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO EN LBDCG

- **Tratamiento estándar en primera línea**
 - Linfomas extendidos: R-CHOP x 6-8 ciclos
 - Linfomas localizados: R-CHOP x 4-6 ciclos seguido de Radioterapia local
- **Terapia secuencial (no estandarizada)**
 - Linfomas de alto riesgo: Ciclos de R-Quimioterapia intensificada, seguida o no de trasplante autólogo
- **Terapia de rescate (segunda línea)**
 - Linfoma refractario o en recidiva: Elección entre diversos protocolos (R-DHAP, R-ICE, R+-ESHAP, etc)

[1]

Debido al gran número de pacientes afectados por el linfoma difuso de células B grandes que desde el primer momento son resistentes al tratamiento o que sufren recidivas después de una quimioterapia antineoplásica aparentemente eficaz, 30 a 40% de ellos son candidatos en este momento a un tratamiento de último recurso.

Hay otros esquemas de quimioterapia combinada que pueden inducir una remisión completa hasta en 50% de estos enfermos, pero sólo se obtiene una supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad en <10%.

Se ha comprobado que el trasplante autólogo de médula ósea es mejor que la quimioterapia de último recurso en las dosis habituales y logra una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad en casi 40% de los pacientes cuyos linfomas siguen siendo sensibles a la quimioterapia después de la recidiva. [1]

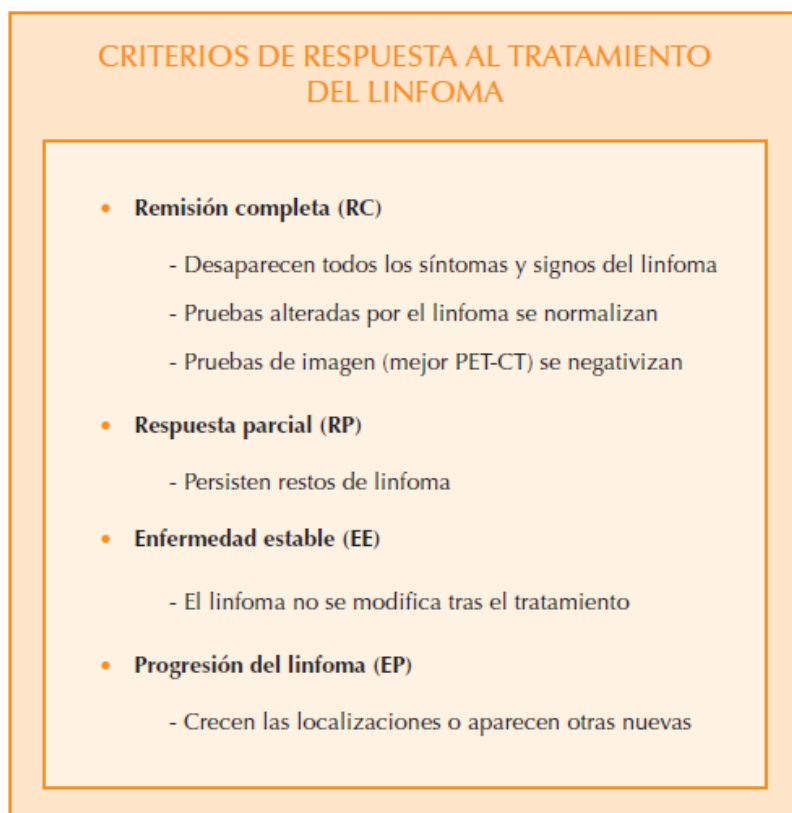
También se ha comprobado que tras el tratamiento de un linfoma gástrico primario, el riesgo de que se presente un adenocarcinoma es mayor. [11]

Hay que tener en cuenta que hay casos reportados de curación de un linfoma asociado a tejido MALT que se han curado al erradicar el *Helicobacter pilory*, como en estos dos casos: [13], [14].

¿Cómo se mide la eficacia de los tratamientos?

La eficacia del tratamiento se mide por la evaluación reglada de sus resultados, incluyendo un examen por PET-CT a realizar entre seis y ocho semanas después del último tratamiento quimioterápico, o unas doce semanas después de la radioterapia.

Los criterios de “remisión completa” están bien definidos, y si ésta se ha alcanzado en el tiempo y la forma debidas, el paciente puede pasar a revisiones periódicas reglamentarias.



[1]

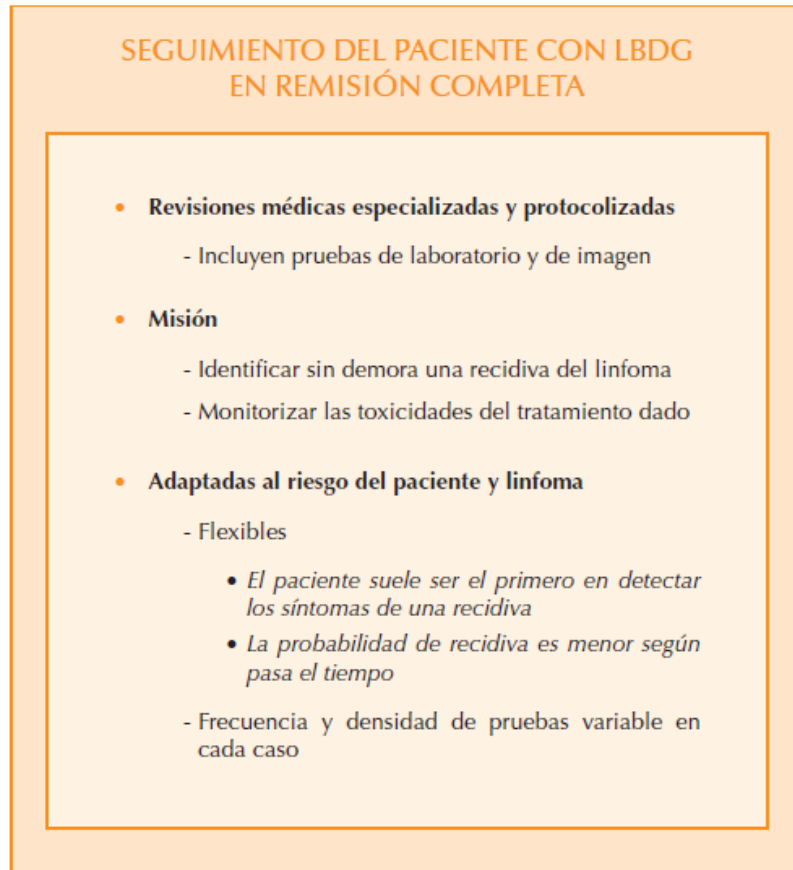
Seguimiento de los pacientes que han padecido un linfoma

Los pacientes son revisados periódicamente para vigilar la aparición de posibles complicaciones del tratamiento y la recidiva del linfoma. No existe una pauta de seguimiento consensuada, por lo que cada centro utiliza la que resulta más conveniente en su medio.

En general, las revisiones son más minuciosas o frecuentes en los primeros dos o tres años de seguimiento, para espaciarse después hasta una revisión anual a partir del sexto año aproximadamente.[17]

Las revisiones suelen incluir pruebas de laboratorio y de imagen. El seguimiento por CT es el más utilizado, aunque en circunstancias concretas el PET-CT puede estar bien indicado. Cualquier imagen sospechosa de recidiva es recomendable que sea biopsiada para su confirmación.

Para reducir la dosis de irradiación que reciben los pacientes, es recomendable limitar las exploraciones por CT en la fase de seguimiento en la que las probabilidades de recidiva son menores.



[1]

Bibliografía:

1. Javier de la Serna. AEAL Explica: Linfoma B Difuso de Células Grandes. [Internet]. 1ª Edición.España.2011.[Actualizado 2011, citado el 20/11/14] Disponible en: http://www.aeal.es/images/ASOCIACION/GUIAS/PDF/LinfomaBDCG/aeal_explica_LBD CG.pdf
2. E.Campo Güerri,F. Bosch Albareda, A. López-Guillermo,A.Sureda Balari,E.Motserrat Costa,E.Conde García,S. Pavlovsky, C.Montalbán Sanz, Mª T. Estrach Panella, J.Mª. Ribera Santasusana, E.Mª González Barca, J.Mª Moraleda Jiménez. Enfermedades ganglionares(Linfomas no hodgkinianos de línea B). En:C. Rozman/P.Farreras Valentí. Medicina Interna. 16ª Edición (volumen 2). España.Elsevier.2009. (p1751-1762)
3. Vetro, Calogero et al. "Prognostic assessment and treatment of primary gastric lymphomas: How endoscopic ultrasonography can help in tailoring patient management." Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, Vol. 14, No. 3, 179-85
4. Miguel A. Montoro Huguet,F. Vilardell, M. Bruguera,F. Gomollón, S. Santolaria. Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia.[Internet] 2ª Edición.España. Almirall.2002.[actualizado 2002; citado el 19/01/2015] Disponible en: <http://www.indogastro.org/downloads/pbgindice.pdf>
5. Bismar MM, Alasadi M, Hendawy BS, Waness A. A Case of Successful Remission of Extensive Primary Gastric Diffuse Large B Cell Lymphoma: Radiologic, Endoscopic and Pathologic Evidence. *Case Reports in Gastroenterology* 2014;8(1):134-140. doi:10.1159/000362537.
6. Hussell, T., Isaacson, P.G., Crabtree, J.E., and Spencer, J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993; 342: 571–574
7. Ferreri, A.J., Freschi, M., Dell'Oro, S. et al. Prognostic significance of the histopathologic recognition of low- and high-grade components in stage I–II B-cell gastric lymphomas. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 95–102
8. Thomas, J.A., Allday, M.J., and Crawford, D.H. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in immunocompromised individuals. *Adv Cancer Res*. 1991; 57: 329–380
9. Lewin, K.J., Ranchod, M., and Dorfman, R.F. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer*. 1978; 42: 693–707
10. Van Krieken, J.H., Otter, R., Hermans, J. et al. Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract and mesentery. A clinico-pathologic study of the significance of histologic classification. NHL Study Group of the Comprehensive Cancer Center West. *Am J Pathol*. 1989; 135: 281–289

11. Inaba, Koji et al. "Increased Risk of Gastric Adenocarcinoma after Treatment of Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma." *BMC Cancer* 13 (2013): 499. *PMC*. Web. 19 Apr. 2015.
12. Aviles, A., Nambo, M.J., Neri, N. et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg.* 2004; 240: 44–50
13. Morgner, A., Miehlke, S., Fischbach, W. et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 2041–2048
14. Montalban, C., Santon, A., Boixeda, D., and Bellas, C. Regression of gastric high grade mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 2001; 49: 584–587
15. Mishima, Yuko et al. "R-CHOP with Dose-Attenuated Radiation Therapy Could Induce Good Prognosis in Gastric Diffuse Large B Cell Lymphoma." *Experimental Hematology & Oncology* 1 (2012): 30. *PMC*. Web. 19 Apr. 2015.
16. Vetro, Calogero et al. "Endoscopic Features of Gastro-Intestinal Lymphomas: From Diagnosis to Follow-Up." *World Journal of Gastroenterology : WJG* 20.36 (2014): 12993–13005. *PMC*. Web. 20 Apr. 2015.
17. Zepeda-Gómez, Sergio et al. "Gastric Infiltration of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Endoscopic Diagnosis and Improvement of Lesions after Chemotherapy." *World Journal of Gastroenterology : WJG* 14.27 (2008): 4407–4409. *PMC*. Web. 20 Apr. 2015.
18. Martelli M, Ferreri AJ, et al. "Diffuse large B-cell lymphoma" *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Aug. Epub 2013 Apr. 2015
19. Imágenes cedidas por el Doctor Joaquín Soria Navarro.